

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-77869

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 213/82  
A 61 K 31/44  
C 07 D 233/56  
401/14

識別記号

ADU

庁内整理番号

8314-4C  
7252-4C  
8412-4C  
7451-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)4月3日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 アルキレンビスアミド化合物

⑯ 特 願 平1-212733

⑰ 出 願 平1(1989)8月17日

⑱ 発 明 者	青	英	木	大分県中津市大字中殿545-6
⑱ 発 明 者	田	中	寛	福岡県築上郡吉富町大字直江345
⑱ 発 明 者	中	尾	達	大分県中津市大字東浜774の22番地
⑱ 発 明 者	山	上	圭 司	埼玉県入間市大字上藤沢407-14-103
⑱ 発 明 者	藤	井	明 啓	東京都清瀬市上清戸2丁目12-19
⑲ 出 願 人	吉 富 製 薬 株 式 会 社			大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
⑳ 代 理 人	弁 理 士 高 宮 城 勝			

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

アルキレンビスアミド化合物

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



により変わされるアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容されうる酸付加塩。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、 $-COOR^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)により変わ

される基、 $-N \begin{matrix} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{matrix}$  (式中、 $R^6$ 、 $R^7$ は

それぞれ同一または異なって水素原子、低級アル

キル基またはアラルキル基を示すか、または $R^6$ 、 $R^7$ は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)により変わされる基また

は $-CON \begin{matrix} \diagup R^8 \\ \diagdown R^9 \end{matrix}$  (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ はそれ

ぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、または $R^8$ 、 $R^9$ は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)により変わされる基を、X、

Yはそれぞれ同一または異なって $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、酸素原子、硫黄原子または $N-R^{10}$

(式中、 $R^{10}$ は水素原子または低級アルキル基を変わす。)により変わされる基を、Aは鎖中に酸素原子、硫黄原子または $N-R^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は水素原子、低級アルキル基またはシル基を変わす。)を少なくとも1個有していてもよく、また鎖上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム (オキシムはアルコキシムを含む) またはアミンを有していても

よい炭素数が2~30のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表わす。ただし、X、Yがともに $-N=CH-$ 、かつAが炭素数2~12個のアルキレンであるときは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の少なくとも一つは水素以外の原子または基を示す。

### 3. 発明の詳細な説明

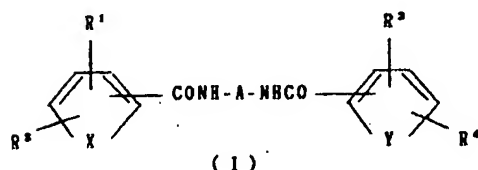
#### (産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬、とりわけ制癌剤として有用なアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容しうる酸付加塩に関する。

#### (従来の技術)

特開昭55-81861号公報には、抗炎症作用およびアラキドン酸誘発血栓症予防作用を有するビスニコチン酸アミド誘導体が、特開昭56-75474号明細書には抗血栓作用、抗動脈硬化作用、血管平滑肌抑制作用等を有する1, 2-ビス(ニコチン酸アミド)プロパンが開示されている。

(発明が解決しようとする課題)



により変わされるアルキレンビスアミド化合物またはその医薬上許容されうる酸付加塩に関する。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ホルミル基、 $-COOR^5$  (式中、 $R^5$ は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)により変わ

される基、 $-N \begin{matrix} \nearrow R^6 \\ \searrow R^7 \end{matrix}$  (式中、 $R^6$ 、 $R^7$ は

それぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、または $R^6$ 、 $R^7$ は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)により変わされる基また

は $-CON \begin{matrix} \nearrow R^8 \\ \searrow R^9 \end{matrix}$  (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ はそれ

近年、癌による死亡、とりわけ肺癌による死亡は著しい増加を示している。しかしながら、この肺癌患者の著しい増加にもかかわらず、既存の化学療法剤の中には肺癌、特に肺非小細胞癌に有効な薬物は殆どないのが現状である。したがって、肺癌、とりわけ肺非小細胞癌に有効な薬物の開発および副作用ならびに毒性を軽減するために肺癌に特異的である薬物の開発が望まれている。

#### (課題を解決するための手段)

そこで、本発明者等はこの観点にたつて、鋭意研究を重ねてきた結果、新規なアルキレンビスアミド化合物が肺癌、特に肺小細胞癌だけでなく、既存制癌剤が効果を示さない肺非小細胞癌である大細胞癌、線癌等の肺癌にも特異的に有効であることを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は一般式

-以下余白-

ぞれ同一または異なって水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示すか、または $R^6$ 、 $R^7$ は結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)により変わされる基を、X、Yはそれぞれ同一または異なって $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、酸素原子、硫黄原子または $N-R^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は水素原子または低級アルキル基を表わす。)により変わされる基を、Aは鎖中に酸素原子、硫黄原子または $N-R^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす。)を少なくとも1個有していてもよく、また鎖上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム (オキシムはアルコキシムを含む) またはアミンを有していてもよい炭素数が2~30個のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンを表わす。ただし、X、Yがともに $-N=CH-$ 、かつAが炭素数2~12個のアルキレンであるときは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ の少なくとも一つは水素以外の原子または基

を示す。

本明細書において、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどを、低級アルコキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシなどを、 $-COOR^5$  において  $R^5$  が低級アルキル基である低級アルコキシカルボニル基とはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニルなどを、アラルキル基とはベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルまたはベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基等で置換されたベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどを示す。隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基としては該窒素原子の他

炭素数 2 ~ 30 個のアルキレンとは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、デカメチレン、ドデカメチレン、テトラデカメチレン、ヘキサデカメチレン、オクタデカメチレン、エイコサメチレン、トリアコンタメチレンなどを、炭素数 2 ~ 30 個のアルケニレンとは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、デセニレン、オクタデセニレン、エイコセニレン、トリアコンテニレンなどを、炭素数 2 ~ 30 個のアルキニレンとはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、デシニレン、オクタデシニレン、エイコシニレン、トリアコンチニレンなどを示す。これらアルキレン、アルケニレン、アルキニレンは鎖中に酸素原子、硫黄原子または  $N-R^{11}$  (式中、 $R^{11}$  は水素原子、低級アルキル基または

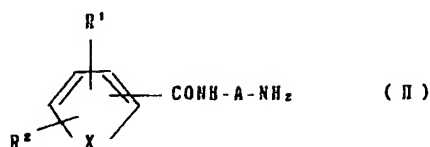
に窒素、酸素、硫黄原子等のヘテロ原子を有していてもよい環状アミノ化合物があげられ、たとえばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル等の 5 ~ 7 員環飽和環状アミノ化合物およびピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ビリミジニル等の 5 ~ 6 員環不飽和環状化合物が含まれる。該環状化合物は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては低級アルキル基 (前記と同義)、低級アルコキシ基 (前記と同義)、アラルキル基 (前記と同義)、アシル基 (アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、フェニル基 (1 ~ 3 個のハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシル基等によって置換されていてもよい) 等があげられる。

—以下余白—

アシル基 (アセチル、プロピオニル、ブチリルなど) を表わす。) を少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 3 個有していてもよく、また、鎖上に置換基として低級アルキル基、フェニル基、アラルキル基、オキソ、オキシム (オキシムは、アルキル部が炭素数 1 ~ 4 個であるアルコキシム (メトキシム、エトキシム、プロポキシム、ブトキシムなど) を含む) またはアミンを有していてもよい。

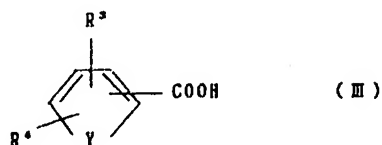
一般式 (I) の化合物の許容されうる酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。また、水和物も本発明に含まれる。本発明の一般式 (I) の化合物におけるシス体、トランス体の幾何異性体、また、不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体ならびにそれらの混合物はすべて本発明に含まれるものである。

本発明の一般式 (I) の化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

一般式 (III) の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン (三塩化リン、オ

トリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、またはこれらの任意の混合溶媒) 中、脱酸剤 (たとえばトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の無機塩基) の存在下に冷却下または室温下あるいは加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式 (III) の化合物の反応性誘導体として対称型酸無水物またはアルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物、アルキル亜リン酸混合酸無水物等の混合酸無水物を用いる場合、反応は不活性溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはこれらの任意の溶媒) 中、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン等の三級塩基の存

在、冷却下または室温あるいは加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式 (III) の化合物の反応性誘導体として酸ハロゲン化物 (酸塩化物、酸臭化物、酸ヨウ化物など) を用いる場合、反応は適当な溶媒 (反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニ

在下、冷却下、室温または加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

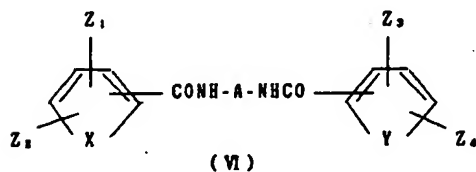
一般式 (III) の化合物の反応性誘導体として酸イミダゾリド、酸ピロリジド、2, 4-ジメチルピラゾリド等の活性アミドを用いる場合、反応は不活性溶媒 (反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類またはこれらの任意の混合溶媒) 中、

室温または加温下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式 (Ⅲ) の化合物の反応性誘導体がエステル (メチルエステル、エチルエステル、フェニルエステル、p-ニトロフェニルエステルなど) である場合、反応は不活性溶媒 (反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、またはこれらの任

に替える以外は前記方法における反応条件と同一である。

一般式 (I) の化合物において  $R^1$ 、 $R^2$  の一方および/または  $R^3$ 、 $R^4$  の一方または両方が  $-N \begin{matrix} \diagup R^6 \\ \diagdown R^7 \end{matrix}$  で表わされる基を有する化合物は、一般式



(式中、 $Z_1$ 、 $Z_2$  の一方および/または  $Z_3$ 、 $Z_4$  の一方はハロゲン原子を示す。 $Z_1$ 、 $Z_2$  および  $Z_3$ 、 $Z_4$  においてハロゲン原子を示さないものはそれぞれ  $R^1$ 、 $R^2$  の一方および  $R^3$ 、 $R^4$  の一方において定義された置換基を示す。他の各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物と一般式

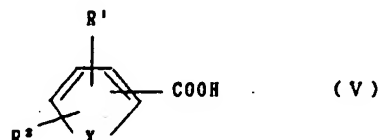
意の混合溶媒) 中、室温または加温下、望ましくは加熱還流下に数時間から数十時間で行なわれる。

一般式 (I) の化合物において、 $Y$  が  $X$  と等しく、かつ  $R^3$ 、 $R^4$  がそれぞれ  $R^1$ 、 $R^2$  と同一の原子または基である化合物は、一般式



(式中、 $A$  は前記と同義である。)

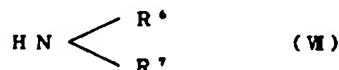
により表わされる化合物と、それに対して2倍モル量またはそれ以上の一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされるカルボン酸化合物またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

反応条件としては、一般式 (Ⅲ) の化合物を2倍モル量またはそれ以上の一般式 (V) の化合物



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物とを反応させることにより製造することができる。

- 以下余白 -

反応は不活性溶媒（反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、第三級ブチルアルコール等のアルコール類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、アセトニリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等およびそれらの任意の混合溶媒）中、脱酸剤（たとえばトリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなど）の存在下に行なわれる。反応温度、反応時間は特に限定される

がって処理することにより、前記した医薬上許容される酸付加塩とすることができる。

#### 〔作用および発明の効果〕

本発明化合物は制癌作用、特に肺小細胞癌および既存制癌剤が効果を示さない肺非小細胞癌に対しすぐれた効果を示し、制癌剤として極めて有用である。

本発明化合物のこのような効果は、たとえば以下に示すような3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)を用いた色素法((Cormichaelら:Cancer Res 47, 936~942(1987), Masman: J. Immunol Methods 65, 55~63(1983))によりヒト培養腫瘍細胞に対する細胞毒性作用によって確かめることができる。

すなわち、ヒト培養腫瘍細胞10<sup>4</sup>個(PC-13肺大細胞癌、CCRF-CEM、T cell白血病など)および検体を100μlの10%牛胎児血清(FCS)を含むRPMI 1640培地に懸濁し、96ウエルマイク

ものでなく、通常0℃から溶媒の沸点温度で数時間から数十時間で行なわれる。

かくして得られた一般式(I)の化合物は再結晶法、クロマト法等の常法を単独または適宜組合せることにより、単離精製することができる。本発明化合物は不斉炭素を有するが、全ての光学異性体およびそれらの混合物は本発明範囲に含まれるものである。ラセミ化合物は所望により、たとえば光学的に活性な酸(酒石酸、ジアセチル酒石酸、タルトラニル酸、ジベンゾイル酒石酸など)を作用させて分割することができる。光学活性原料化合物を用いて所望する立体配置を有する化合物を立体選択的に得ることもできる。また、クロマト法(カラムクロマト、液体クロマト)によっても分離、分取することができる。

本発明化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸と常法にした

ロテストプレート(FALCON 3072)にて37℃、5%炭酸ガス下で72時間培養する。培養後、10μlのMTT(5mg/ml)を各ウエルに添加し、さらに4時間37℃、5%炭酸ガス下で培養した後、10%ドデシル硫酸ナトリウム-0.01規定塩酸溶液を10μlずつ各ウエルに加えた。一晚放置後、マイクロプレートリーダーを用いて570nmにおける吸光度を測定し、以下の式により抑制率(% cytotoxicity)を算出する。

$$\% \text{ cytotoxicity} = \left( 1 - \frac{\text{試量未添加ウエルの吸光度}}{\text{試量を添加したウエルの吸光度}} \right) \times 100$$

なお、各検体はジメチルスルホキシドに溶解の後、RPMI 1640培地にて希釈して用い、最終のジメチルスルホキシド濃度は0.25%以下となるよう調整する。

本発明化合物を制癌剤として使用する場合、好ましくは製薬上許容しうる担体、賦形剤、希釈剤等と混合して散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、

シロップ剤、坐剤、外用剤、注射剤、点滴剤等の形態で患者に安全に投与されうる。投与量は経口投与の場合、通常成人一日当たり1~100mg程度であり、これらを1回または数回に分けて投与される。また、本発明化合物は他の制癌剤、免疫賦活剤またはその他の許容しうる薬剤等と併用することができる。

#### ( 実 施 例 )

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 実施例 1

N-(8-アミノオクチル)ニコチン酸アミド 1.7g、トリエチルアミン 3.0g のクロロホルム 70ml 溶液へ攪拌、氷冷下に 6-クロロニコチン酸クロライド 1.8g を少しずつ加える。室温で 30 分間反応後、2 時間加熱還流する。冷後、反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、残査の結晶をエタノール-イソプロピルエーテルより再結晶すると、融点 139

℃の白色結晶の N-(8-アミノオクチル)ニコチン酸アミド 3.3g および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2.2g を加え、室温で 10 時間反応させる。不溶物を濾去後、濾液に水を加えた後、分離する結晶を濾取し、アセトニトリルより再結晶すると、融点 127~130℃の N,N'-オクタメチレンビス〔(6-N,N-ジエチルカルバモイル)ニコチン酸アミド〕 2.7g が得られる。

##### 実施例 4

N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-クロロニコチン酸アミド 3.0g、イミダゾール 5.0g、炭酸カリウム 5.0g をジメチルホルムアミド 40ml 中に加え、100℃で 25 時間攪拌する。冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。残査に水を加え、分離する結晶を濾取し、シリカゲル (50g) のカラムクロマトに付し、クロロホルム-メタノール (100:5) より溶出する画分から得られた結晶をエタノールより再結晶すると、融点 195~198℃の白色結晶の

N-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-クロロニコチン酸アミド 2.0g が得られる。

##### 実施例 2

N-(6-アミノヘキシル)ニコチン酸アミド・2 臭化水素酸塩 37.5g をクロロホルム 400ml に加え、次いでトリエチルアミン 40ml を加え 1 時間攪拌した後、氷冷下、4-ヨード安息香酸クロライド 26.7g を少量ずつ加える。室温で 1 時間反応後、3 時間還流する。冷後、水を加えて 30 分間攪拌後、不溶物を濾取し、エタノールより再結晶すると、融点 200~204℃の白色結晶の N-(6-(4-ヨードニコチノイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド 35.0g が得られる。

##### 実施例 3

6-N,N-ジエチルカルバモイルニコチン酸 3.0g、オクタメチレンジアミン 1.0g をジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、氷冷下、ジシク

N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド 1.8g が得られる。

##### 実施例 5

N-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-クロロニコチン酸アミド 2.0g、イミダゾール 1.75g、炭酸カリウム 1.0g をジメチルホルムアミド 30ml 中に加え 80℃で 14 時間攪拌後、100℃でさらに 8 時間反応させる。冷後、反応液を水にあげ、分離する結晶を濾取し水洗後、シリカゲル (100g) のカラムクロマトに付す。クロロホルム-メタノール (100:5) より溶出する画分から得られた結晶をクロロホルム-メタノール-酢酸エチルの混合溶媒より再結晶すると、融点 187~190℃の白色結晶の N-(8-ニコチノイルアミノオクチル)-6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド 1.0g が得られる。

##### 実施例 6

N-(6-(4-ヨードベンゾイルアミノ)ヘ

キシル)ニコチン酸アミド4.0g、イミダゾール4.0g、炭酸カリウム3.0g、銅粉0.3g、フッ化カリウム0.3gをジメチルホルムアミド60ml中に加え、130℃で18時間加熱攪拌する。冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮する。残渣に水を加え、分離する結晶を濾取し、アセトニトリル-イソプロピルアルコールの混合溶媒より再結晶すると、融点177~180℃の白色結晶のN-(6-(4-(1-イミダゾリル)ベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド2.4gが得られる。

前記実施例と同様な方法により、たとえば次の化合物が得られる。

- (7) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-アミノニコチン酸アミド、融点197~200℃
- (8) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-ピペリジノニコチン酸アミド、融点145~148℃
- ニコチン酸アミド)、融点262~265℃(分解)
- (16) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-ピペリジノニコチン酸アミド)、融点224~227℃、2塩酸塩の融点266~270℃(分解)
- (17) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-(4-メチル-1-ピペラジニル)ニコチン酸アミド)、融点235~237℃
- (18) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点225~228℃、2塩酸塩の融点283~287℃(分解)
- (19) N, N'-オクタメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点218~220℃、2塩酸塩の融点278~282℃(分解)
- (20) N, N'-デカメチレンビス(6-(1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド)、融点206~209℃、2塩酸塩・1水和物の融点240~243℃(分解)
- (21) N, N'-オクタメチレンビス(6-(

- (9) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-エトキシカルボニルニコチン酸アミド、融点134~137℃
- (10) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(2-メチル-1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド、融点180~183℃
- (11) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(4-メチル-1-イミダゾリル)ニコチン酸アミド、融点187~190℃
- (12) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-6-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチン酸アミド、融点205~208℃
- (13) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-2-クロロ-6-メチルニコチン酸アミド、融点114~117℃
- (14) N-(6-ニコチノイルアミノヘキシル)-2-(1-イミダゾリル)-6-メチルニコチン酸アミド、融点123~127℃
- (15) N, N'-オクタメチレンビス(6-アミ
- 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ニコチン酸アミド)、融点284~287℃
- (22) N-(6-(4-クロロベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点158~161℃
- (23) N-(6-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点149~152℃
- (24) N-(6-(4-(3-メチル-1-ピラゾリル)ベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点174~177℃
- (25) N-(6-(4-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点197~200℃
- (26) N-(6-(5-ヨード-2-メチルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点176~179℃
- (27) N-(6-(5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチ



ン酸アミド、融点143～146℃

(28) N-(6-(2-テノイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点145～148℃

(29) N-(6-(4-ホルミルベンゾイルアミノ)ヘキシル)ニコチン酸アミド、融点142～145℃

(30) N, N'-オクタメチレンビス(4-(1-イミダゾリル)ベンズアミド)、融点195～198℃

(31) N, N'-オクタメチレンビス(5-(1-イミダゾリル)-2-メチルベンズアミド)、融点193～196℃

(32) N, N'-ヘキサメチレンビス(2-ビベリジノニコチン酸アミド)、融点104～107℃

(33) N, N'-ヘキサメチレンビス(6-ジエチルアミノニコチン酸アミド)、融点127～130℃

(34) N-(6-(2-クロロニコチノイルアミ

ノ)ヘキシル)-6-ジエチルアミノニコチン酸アミド、融点89～92℃

(35) N, N'-ヘキサメチレンビス(2-クロロニコチン酸アミド)、融点162～165℃

特許出願人 吉富製薬株式会社

代理人 弁理士 高宮城 勝

## 手続補正書 (自発)

平成1年9月25日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示  
平成1年特許願第212733号2. 発明の名称  
アルキレンビスアミド化合物3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号  
名 称 吉富製薬株式会社  
(672) 代表者 合 屋 正4. 代 理 人  
住 所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号  
吉富製薬株式会社内  
氏 名 弁理士(6630)高宮城 勝5. 補正の対象  
明細 発明の詳細な説明の欄方式  
審 査 (関)

## 6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 第21頁11～12行の「Cormichaei」を「Carmichael」  
に、13行の「Masman」を「Mossman」に、17行の「CCRP-  
CEM、Tcell 白血病」を「CCRP-CEM T cell 白血病」にそれ  
ぞれ訂正する。(2) 第22頁6行の「10μl」を「100μl」に訂正す  
る。

以 上

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**